



TITLE:

(+)-trans-Dihydronarciclasineと Paesslerin Aの全合成(Abstract_要 旨)

AUTHOR(S):

茂木, 雄三

CITATION:

茂木, 雄三. (+)-trans-DihydronarciclasineとPaesslerin Aの全合成. 京都大学, 2015, 博士(薬科学)

ISSUE DATE:

2015-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k18914>

RIGHT:

許諾条件により本文は2016/03/22に公開; 許諾条件により要旨は2015/06/22に公開

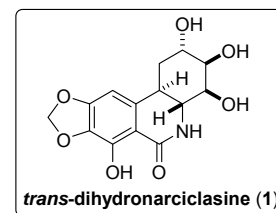
京都大学	博士 (薬科学)	氏名	茂木 雄三
論文題目	(+) - <i>trans</i> -DihydronarciclasineとPaesslerin Aの全合成		

(論文内容の要旨)

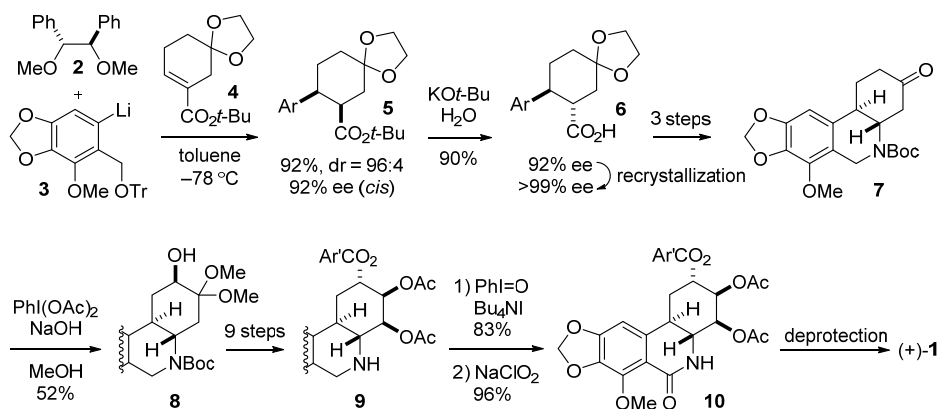
第一章

【不斉共役付加反応を利用する(+) -*trans*-Dihydronarciclasineの全合成】

強い抗腫瘍活性を示すヒガンバナ科アルカロイド*trans*-dihydronarciclasine (1) は5連続不斉点を持ち、かつ分子全体が高度に酸化された天然物である。所属研究室で独自に開発した外部キラル配位子制御による不斉共役付加反応と、シクロヘキササン環への立体選択的なヒドロキシ基の導入を行い、1の不斉全合成を達成した。



(方法・結果) キラル配位子2とアリールリチウム3のトルエン溶液に-78 °Cで不飽和エステル4を加えて反応させると、付加体5を92%収率、*cis*-体を92% eeと高い立体選択性で得ることに成功した (Scheme 1)。続いて、単一ジアステレオマーのカルボン酸6とした後、再結晶を行い光学純品とした。3工程を経て合成したケトン7を α -ヒドロキシケトンへ変換するために様々な酸化反応を試みたが、目的物を得ることはできなかった。唯一、水酸化ナトリウム存在下、ヨードベンゼンジアセテートを用いて酸化したところ、位置および立体選択的にヒドロキシ基が導入されたジメチルアセタール8を52%収率で得ることに成功した。9工程を経てアミン9へ導いた。ここで、既存のベンジル位の酸化を種々行ったが、酸化されやすい電子豊富な芳香環を持つため複雑な混合物を与えるのみだった。そこで、一旦ヨードソベンゼンでイミンへ変換後、亜塩素酸ナトリウムを用いる穏和な条件で酸化したところ、ラクタム10を高収率で得ることに成功した。最後に脱保護を行って1の不斉全合成を達成した。



Scheme 1. Total synthesis of (+)-1

第二章

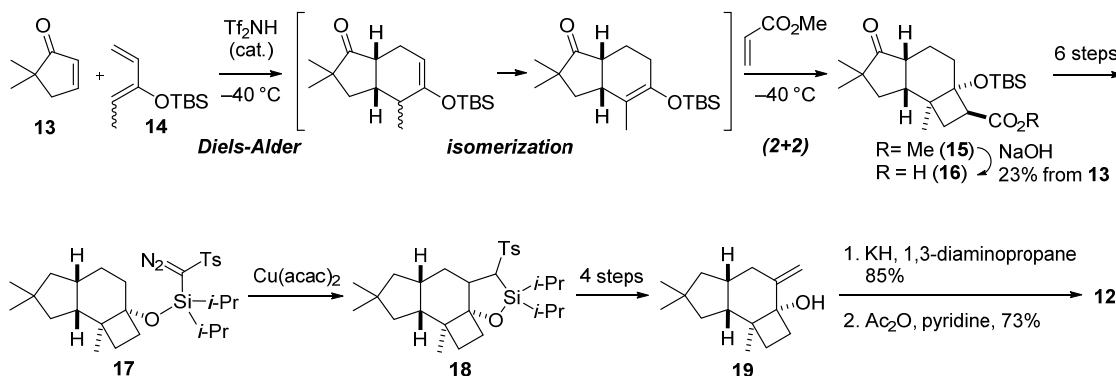
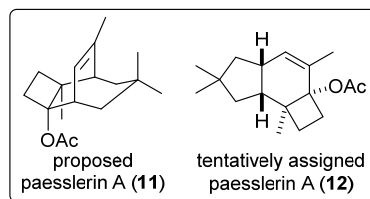
【多成分連続反応を利用する Paesslerin A の全合成】

所属研究室では、単純な原料から多置換ビシクロ [4.2.0] オクタン骨格を一挙に構築しうる触媒的多成分反応を開発し、抗腫瘍活性を示す paesslerin A の提出構造

(11) の合成を達成している。しかしながら、合成品の NMR データは天然物と一致しなかった。そこで、

単離論文の NMR データを詳細に解析し、真の構造はプロトイルダン骨格を有する 12 と推定した。既に所属研究室において、シリルエノールエーテルの触媒的異性化反応を組み入れたワンポット法を利用することで 12 の迅速な骨格構築に成功している (Scheme 2)。本反応およびジアゾトシレート の C-H 挿入反応を鍵工程として 12 の全合成を達成し、paesslerin A の真の構造を明らかとした。

(方法・結果) Ti_2NH 触媒存在下、エノン 13 とシロキシジエン 14 を反応させたのちにワンポットでアクリル酸メチルを加えると、三環性化合物 15 が極めて短工程で得られた。15 を天然物へ導くにあたり、6 員環上の不活性な C-H 結合を官能基化することが大きな課題となった。種々試行錯誤した結果、核間位ヒドロキシ基を足掛かりとするジアゾトシレート 17 の C-H 挿入反応に成功し、メチル基との立体反発を避けるように位置選択的にシロキサン 18 が得られた。次いで 4 工程を経てエキソメチレン 19 へ変換した。ここで、エキソオレフィンを内部へ異性化させる際、酸や遷移金属を用いる方法を種々検討したが、原料回収や基質の分解を招いた。一方、水素化カリウムと 1,3-ジアミノプロパンから調製したカリウムアミドを用いた時、異性化に成功した。最後にアセチル化を行って得られた 12 の NMR データが paesslerin A の単離論文のものと一致したことから、真の構造は 12 であることを明らかとした。



Scheme 2. Total synthesis of 12

(論文審査の結果の要旨)

本学位論文は、抗腫瘍活性をもつヒガンバナアルカロイド・*trans*-ジヒドロナルシクラシンおよび抗腫瘍性海洋セスキテルペン・パエスレリンAの全合成およびその過程で得た合成的知見に関してまとめている。

論文の前半では、キラルジエーテル配位子を用いるカルバニオンのエナンチオ選択的共役付加反応を足掛かりに光学活性四環性複素環の構築、続く酸素官能基の立体選択的導入を検討し、*trans*-ジヒドロナルシクラシンの全合成について述べている。特に、合成終盤での酸素官能基の導入が困難な課題であったが、様々な方法の試行錯誤で得た知見をもとに論理的に課題を解決した点が高く評価される。

後半では極めて独創性の高い連続反応中に異性化を伴う多成分反応とカルベン挿入反応を利用してパエスレリンAの初の全合成を達成したことについて述べている。単離構造決定論文での提唱構造の誤りを合成化学的に正しており、価値のある成果である。特に、骨格構築後の置換基導入が困難であったが、様々なアプローチを試して最終的に解決している点は上述と同じく高く評価できる。

論文は申請者が実施した実験結果をもとにまとめてあり、博士論文として十分に認められる形として出来上がっている。よって、本論文は博士(薬科学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成27年2月23日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

要旨公表可能日： 平成27年 6月 22日以降